

(C) WPI / DERWENT

AN - 1975-35357W [21]

CPY - SUMO

DC - B02

FS - CPI

IC - A61K31/44 ; C07D401/00

MC - B06-D05 B12-C05 B12-C10

M2 - [01] H1 H2 J5 H5 H6 M312 M313 M314 M332 M321 M280 M342 M380 M391 D712

F433 G100 M531 H181 H201 H211 J521 H541 H594 H601 H600 M640 M650 M511

P446 P448 P440 M521 M540 M710 M412 M902

- [02] D000 D011 D012 D013 D014 D015 D016 D021 D022 D023 D024 D025 D026

D030 D712 F000 F010 F011 F012 F013 F014 F015 F016 F017 F018 F433 G000

G001 G010 G011 G012 G013 G014 G015 G016 G017 G018 G019 G100 H1 H100

H101 H102 H103 H181 H2 H201 H211 H5 H541 H594 H6 H600 H601 H621 H622

H623 H641 H642 H643 H661 H662 H663 J5 J521 L921 L941 M280 M312 M313

M314 M321 M332 M342 M380 M391 M412 M511 M521 M531 M540 M640 M650 M710

M903 P440 P446 P448

PA - (SUMO) SUMITOMO CHEM IND KK

PN - JP50011391B 19750430 DW197521 000pp

PR - JP19700064217 19700721

RR - 70104

XIC - A61K-031/44 ; C07D-401/00

AB - JP75011391 Title cpds. of formula (I) (where R1 = halogen; X = -CmH2m-; m = 2-4; Y is of formula (II) are prep'd. by reducing a cpd. of formula (I); where X = -CmH2(m-1) - C(O) - and R1 and Y are as above) using e.g. diborane, LiA1H4 etc. at room temp. or under heating in a suitable solvent e.g. ether, THF etc. (I) have remarkable CNS depressant activity and may be used as inters. to other medicaments.

IW - DERIVATIVE PREPARATION REMARKABLE CNS DEPRESS ACTIVE

IKW - DERIVATIVE PREPARATION REMARKABLE CNS DEPRESS ACTIVE

NC - 001

OPD - 1970-07-21

ORD - 1975-04-30

PAW - (SUMO) SUMITOMO CHEM IND KK

TI - 2-Oxobenzimidazoline derivs prep'n. - which have remarkable CNS depressant activity

② Int. Cl².

C 07 D 401/04 // 16 E 431.1
A 61 K 31/445 30 B 4
(C 07 D 401/04
C 07 D 211/58
C 07 D 235/26)

③ 日本分類

④ 日本国特許庁

⑤ 特許出願公告

昭50-11391

特許公報

⑥ 公告 昭和50年(1975)4月30日

府内整理番号 7169-44

発明の数 1

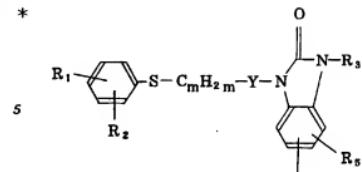
(全 5 頁)

1

④ 新規な2-オキソベンズイミダゾリン誘導体の *

製法

② 特 願 昭45-64217



(I)

② 出 願 昭45(1970)7月21日 5

② 発明者 丸山勇

箕面市桜が丘4の9の17

同 中尾勝

豊中市曾根東町2の11の34

同 笹島紀久雄

10

豊中市本町9の143

同 稲葉茂樹

(式中、R₁はハロゲン原子を、R₂、R₃、R₄、R₅、は水素原子を、mは2から4までの整数を、およびYは基-N(環状基)-を意味する。

宝塚市宝塚字月見山14

同 山本久夫

西宮市川東町10の4

同 坂井茂

豊中市曾根東町2の11の24

同 北川純男

守口市菊水通2の2

② 出願人 住友化学工業株式会社

大阪市東区北浜5の15

② 代理人 弁理士 澤浦雪男

発明の詳細な説明

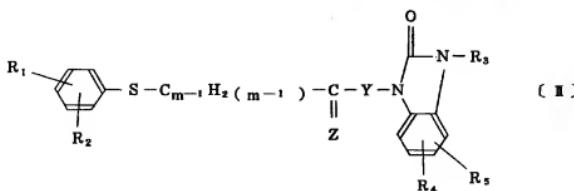
本発明は一般式(I)

20 20 は塩素、臭素、フッ素またはヨウ素原子をあらわし、またC_mH_{2m}は直鎖状または分岐状アルキル基をあらわし、たとえばエチレン、プロピレン、ブチレン、メチルエチレン、メチルプロピレン等を意味する。

前記一般式(I)においてハロゲン原子として

25 25 は塩素、臭素、フッ素またはヨウ素原子をあらわし、またC_mH_{2m}は直鎖状または分岐状アルキル基をあらわし、たとえばエチレン、プロピレン、ブチレン、メチルエチレン、メチルプロピレン等を意味する。

* 25 本発明の方法は一般式(II)



(II)

(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、Yおよびmは前記と同じ意味を有し、Zは酸素原子を意味する。)

であらわされる2-オキソベンズイミダゾリン誘導体

導体と還元剤とを反応させることにより、前記一般式〔I〕であらわされる新規な2-オキソベンズイミダゾリン誘導体およびその酸塩を製造する方法である。

本発明の方法を実施するにあたつては前記一般式〔I〕であらわされる2-オキソベンズイミダゾリン誘導体を適当な還元剤と溶媒、たとえばジエチルエーテル、n-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メチラール、N-エチルモルホリン、ビリジン、ピコリン、メタノール、エタノール、ギ酸、酢酸等の溶媒中室温で、または加熱して反応を行なう。還元剤としては、たとえば水素化金属錯化合物、ジボランそれにバラジウム系、ニッケル系、白金系などを触媒とする接触還元、電解還元などがあげられる。

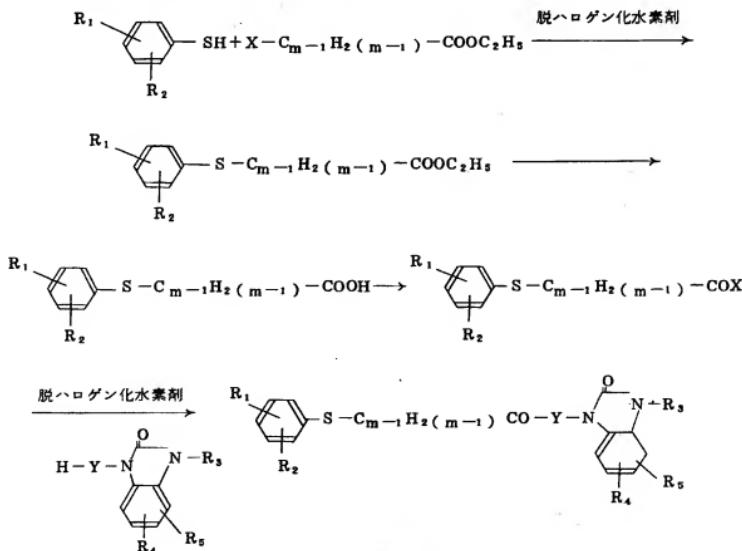
ことに水素化金属錯化合物〔たとえば水素化リチウムアルミニウム、水素化マグネシウムアルミニウム、水素化ナトリウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウムなどの水素化アルミニウム化合物、水素化ナトリウムホウ素、水素化カ²⁰ば次の方法によつて製造することができる。

*ルシウムホウ素、トリメトキシ水素化ナトリウムホウ素などの水素化ホウ素化合物、またはそれらと酸（たとえば塩化アルミニウム、塩化鉄、三フタル化ホウ素、塩素水素など）のいわゆる混合水素化合物の使用は好適である。

前記一般式〔I〕であらわされる新規な2-オキソベンズイミダゾリン誘導体は無機酸または有機酸、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、酒石酸、サリチル酸、バラトルエンスルホン酸、マレイン酸、フマール酸、コハク酸、リノゴ酸、乳酸、ギ酸、酢酸等と酸付加塩を形成する。

本発明の方法により得られる新規な2-オキソベンズイミダゾリン誘導体およびその酸塩は顯著な中枢神経抑制作用を有し、精神病療法、トランキライザー等として有用であるばかりでなく、医薬品の中間体として非常に価値のある化合物である。

なお、本発明方法の出発原料である一般式〔II〕の2-オキソベンズイミダゾリン誘導体はたとえウム化合物、水素化ナトリウムホウ素、水素化カ²⁰ば次の方法によつて製造することができる。



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 Y および m は前記と同じ意味を有し、 X はハロゲン原子を意味する。)

本発明方法は、英國特許明細書第1046053号記載

号記載の方法よりも工業的にまさるものである。

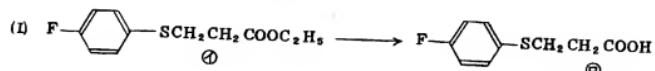
以下の参考例で本発明方法による目的化合物の*

方法による目的化合物の合成との比較実験データを示す。

参考例

5 A 本発明方法

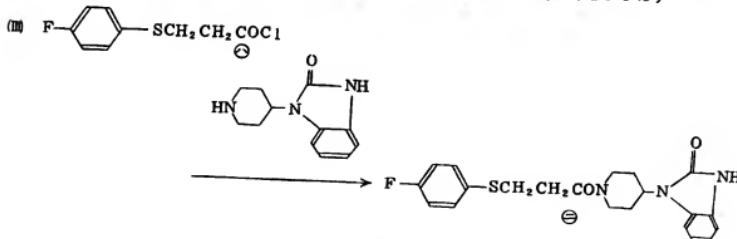
以下の参考例で本発明方法による目的化合物の*



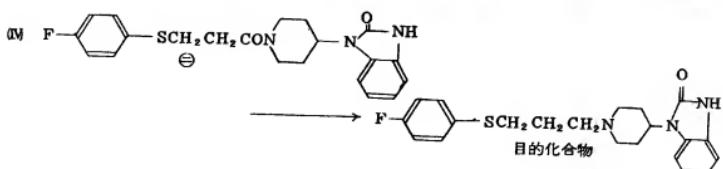
① 20 g, KOH 7.8 g, メタノール 150 ml の混合物を 5 時間還流させた。放冷後、メタノールを減圧で留去し、残渣に水 100 ml を加え固型物を得た。收量 13.9 g (收率 99%)



② 13.9 g 塩化チオニル 4.15 g の混合物を、^① 剩余の塩化チオニルを留去すると黄色油状物が得られた。收量 1.55 g (收率 10.0%)



1-(4'-ビペリジル)-2-オキソベンズイミダゾリン 6.5 g, ピリジン 70 ml の混合物中に冰 35 g 注入し、しばらく放置すると融点 133 ~ 136 % の固型物が得られた。收量 1.03 g (收率 8.5%)



7

8

実施例 1 に従い目的化合物 1.75 g を得た。 ⑧ B 前記公知方法
(収率 90%)

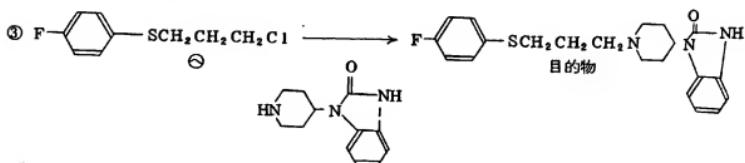
5



水素化リチウムアルミニウム 7.6 g, エーテル 1 0.0 ml の混合物中に氷冷下で 2.28 g, エーテル 3.0 ml の溶液を滴下し、その後 1 時間攪拌させた。再び冷却し 10 °C 以下で水 10 % H₂SO₄ で分解した。エーテル層を分離しさらに水層をエーテル抽出。有機層は合せて芒硝乾燥し、エーテルを留去した。得られた油状物を減圧蒸留すると 16.8 g が得られた。b. p 130-140 °C / 3 mmHg (収率 9.0 %)。



④ 1.6.8 g をビリジン 1.0 ml に溶かし、これに *ベンゼン層は水洗後、減圧蒸留すると ④ 1.5.7 g 水冷下塩化チオニル 1.8 g を徐々に加えた。そが得られた。b. $p 107-110^{\circ}\text{C} / 3\text{mmHg}$ の後混合物を 60°C で 2 時間加熱した。放冷後水 20 (収率 8.5%) 中に注ぎ、生じる油状物をベンゼンで抽出した。*



④ 3.15 g, 1-(4'-ビペリジル)-2-オキソベンズイミダゾリン 3.05 g, 炭酸ナトリウム 0.74 g, ジメチルホルノアミド 5.0 ml の混合物を 80~90°C で 1.5 時間加熱した。放冷後、水中に注入し、しばらく放置すると固型物が得られた。融点 140~144°C 収量 4.5 g (収率 7.5%)

C 比較

(A)本發明方法 (B)故記公知方法

(P) 2.2%

(IV) 1.0-2.8% (V) 2.5-3.6%

④ 8.5.86 ⑤ 5.5.86

通算収率 = 7.6% 通算収率 = 5.9%

以上の実験結果からもわかるとおり、本発明方法によれば通算収率が 7.6% と高い収率で目的化合物が得られるのに対し、前記公知方法によれば通算収率が 5.8% と低い収率である。

5 次に実施例をあげて本発明の方法をさらに詳しく説明するが、何らこれのみにとらわれるものでないことはいうまでもない。

实施例 1

1-(1'-C₆H₅)₂C₆H₄CO₂CH₂CH₂Cl

40 n-ブロピオニル)-4'-ビペリジル)-2-オキソベンズイミダゾリン 2 g、テトラヒドロフラン 1.0 ml の溶液を水素化リチウムアルミニウム 0.8 g、テトラヒドロフラン 3.0 ml の混合物中に氷冷しながら滴下し、約 8 時間反応した。

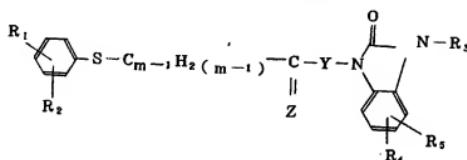
9

10

後再び冷却し、3.0 mlの水を徐々に加えて分解し、★得量1.75 g (收率90%)

減圧下でトラヒドロフランを留去すると油状物が分離した。クロロホルムで抽出し、無水芒硝で乾燥後、減圧下で溶媒を留去すると—(1'-(τ -p-フルオルフェニルチオ- n -ブロビル)-4'-ブロビル)-4'-ビペリジル)-2-オキソベンズイミダゾリンが得られた。融点143~145°C。ベンゼンより再結晶すると融点145~146°Cを与えた。★

⑦特許請求の範囲 1 一般式



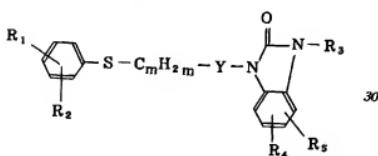
(式中、R₁はハロゲン原子を、R₂、R₃、R₄、R₅は水素原子をmは2から4までの整数を、Zは酸素原子を、およびYは基-N-を意味する。)

であらわされる2-オキソベンズイミダゾリン誘導体と還元剤とを反応させ、かつ必要に応じて酸塩とすることを特徴とする一般式

(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、mおよびYは前記と同じ意味を有する。)

20 であらわされる新規な2-オキソベンズイミダゾリン誘導体およびその酸塩の製法。

◎引用文献
25 英国特許 1046053



30